

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В ОТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОР О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро

РСТ

(43) Дата международной публикации:
12 февраля 2004 (12.02.2004)(10) Номер международной публикации:
WO 2004/012766 A1(51) Международная патентная классификация²:
A61K 39/395, A61P 37/00

(21) Номер международной заявки: PCT/RU2002/000367

(22) Дата международной подачи:
2 августа 2002 (02.08.2002)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(71) Заявители и

(72) Изобретатели: ГОЛЬДБЕРГ Евгений Данилович
[RU/RU]; 634029 Томск, ул. Советская, д. 46, кв. 25
(RU) [GOLDBERG, Evgeny Danilovich, Tomsk
(RU)]. ДЫГАЙ Александр Михайлович [RU/RU];
634050 Томск, пр. Ленина, д. 44, кв. 7 (RU) [DY-
GAY, Alexandr Mikhailovich, Tomsk (RU)].(74) Агент: ПОПОВ Андрей Сергеевич; 125009 Москва,
Средний Кисловский пер., д. 7/10, кв. 26 (RU) [PO-
POV, Andrei Sergeevich, Moscow (RU)].(81) Указанные государства (национально): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, EC,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Указанные государства (регионально): ARIPO па-
тент (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский патент (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR),
патент OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).Опубликована
С отчётом о международном поиске.В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и дру-
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям»,
публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюл-
летеня РСТ.

(54) Title: METHOD FOR CORRECTING IMMUNE RESPONSES AND MEDICINAL AGENT

(54) Название изобретения: СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ И ЛЕКАР-
СТВЕННОЕ СРЕДСТВО(57) Abstract: The inventive method consists in correcting pathological immune responses by using an activated form of ultra-
small doses of monoclonal, polyclonal and natural anti-cytokine antibodies which determine an inflammation course, including
autoimmune inflammation. Said form is produced by repetitive successive dilution and an external action being used mainly by
means of homeopathic technology. The mixture of the activated forms of antibodies to different cytokines which determine the
inflammation course can be used. An activated form of antibodies to a tumour necrosis factor alpha which is based on antibodies
to a tumour necrosis factor alpha (TNF-a) is used as a medicinal agent for correcting pathological immune responses. Said
activated form of antibodies to TNF-a is produced by a repetitive successive dilution and an external action, mainly using a
homeopathic technology, preferably in the form of a mixture of different, mainly centesimal, homeopathic dilutions.

[Продолжение на след. странице]



WO 2004/012766 A1

(57) Реферат: Сущность изобретения заключается в том, что для коррекции патологических иммунных реакций используют активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к цитокинам, обуславливающим течение воспаления, в том числе аутоиммунного, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии. При этом может быть использована смесь активированных форм антител к различным цитокинам, обуславливающим течение воспалительного процесса. Кроме того, в качестве лекарственного средства для коррекции патологических иммунных реакций на основе антител к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-а) используют активированную форму антител к ФНО-а, полученную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии, предпочтительно в смеси различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений.

СПОСОБ КОРРЕКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к области медицины и может быть использовано для коррекции патологических иммунных реакций, связанных с воспалительными, в том числе аутоиммунными, процессами.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Из уровня техники известен способ лечения аутоиммунных заболеваний путем введения антител к различным цитокинам, регулирующим течение воспалительных процессов, в том числе аутоиммунного воспаления. При этом в качестве лекарственного средства используют антитела к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-а) (см. Maini RN, Taylor PC. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis. *Annual Reviews in Medicine*. 2000;51:207-229.).

Однако получение данных препаратов технологически сложно, невозможно использование цельных гетерологичных антител (используют химерные антитела), а назначают препараты в относительно больших дозах (до 5 мг/кг веса). Терапевтический эффект таких препаратов основан на связывании (инактивации) цитокинов.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение направлено на создание препарата с иммуномодулирующей активностью, преимущественно для лечения воспалительных, в том числе аутоиммунных, заболеваний, обеспечивающего противовоспалительный эффект не за счет связывания (инактивации) цитокина, а за счет модификации последнего. При этом новый препарат оказывает эффект, синергичный с эффектом цитокина.

Решение поставленной задачи обеспечивается тем, что для коррекции патологических иммунных реакций используют активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к цитокинам, регулирующих течение воспалительных процессов, в том числе аутоиммунного воспаления, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.

При этом может быть использована смесь активированных форм антител к различным цитокинам, регулирующих течение воспалительного процесса.

Кроме того, в качестве лекарственного средства для коррекции патологических иммунных реакций на основе антител к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-а) используют активированную форму антител к ФНО-а, полученную путем многократного

последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.

При этом для получения антител используют человеческий или гетерологичный фактор некроза опухоли альфа, в том числе рекомбинантный.

Предпочтительно использование смеси различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений.

Полученное в соответствии с изобретением лекарственное средство представляет собой новый иммуностропный фармакологический препарат, который характеризуется выраженной специфической фармакологической активностью. При этом противовоспалительный эффект, в отличие от действия антител в физиологических и/или терапевтических дозах, обусловлен не блокадой ФНО-а, а его модификацией (лекарственное средство оказывает синергичный ФНО-а эффект).

При этом наличие терапевтического эффекта у сверхмалых доз антител, активированных по гомеопатической технологии, а тем более – его однонаправленность с действием исходных антител – не следует из известного уровня знаний и выявлена автором.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Лекарственный препарат готовят преимущественно следующим образом.

Рекомбинантный человеческий фактор некроза опухоли альфа, экспрессируемый в *Escherichia coli*, очищенный путем электрофореза и содержащий не менее 97% активной субстанции, используют в качестве иммуногена для иммунизации кроликов. Полученные иммунные поликлональные антитела очищают методом аффинной хроматографии с белком А.

Методика получения поликлональных иммунных антител описана, например, в книге: Иммунологические методы/ под ред. Г.Фримеля, М., Медицина, 1987, с.9-33.

Выделенные антитела к рекомбинантному фактору некроза опухоли альфа человека последовательно многократно разводят и подвергают внешнему механическому воздействию до получения сверхмалых или малых доз, например, по гомеопатической технологии потенцирования (см. Гомеопатические лекарственные средства. Руководство по описанию и изготовлению, В.Швабе, Москва, 1967, с.12-38). При этом производят равномерное уменьшение концентрации путем последовательного разведения 1 объемной части исходной субстанции (антител) в 9 объемных частях (для десятичного разведения D) или в 99 объемных частях (для сотенного разведения C) нейтрального растворителя с многократным вертикальным встряхиванием каждого полученного разведения и

использованием преимущественно отдельных емкостей для каждого последующего разведения до получения требуемой дозы (потенции).

Внешнюю обработку в процессе уменьшения концентрации также можно осуществлять ультразвуком, электромагнитным или иным физическим воздействием.

Используют приготовленное таким образом лекарственное средство, преимущественно, в принятых в гомеопатической практике лекарственных формах и разведениях, в виде спиртовых или водных растворов или таблеток (гранул), полученных путем пропитывания до насыщения содержащегося в лекарственной форме наполнителя потенцированным раствором или непосредственным введением последнего в жидкую лекарственную форму.

Пример 1.

При изучении противовоспалительного действия активированных форм сверхмалых доз антител к ФНО-альфа у крыс вызывали иммунное воспаление полным адьювантом Фрейнда. Флоген вводили однократно в подушечку лап, под плантарный апоневроз крысам-самцам. Поликлональные кроличьи антитела к крысиному ФНО-альфа в виде смеси гомеопатических разведений $C_{12}+C_{30}+C_{200}$, в растворе зондом *per os* ежедневно по 0,5 мл/крысу вводили начиная за сутки до инокуляции адьюванта в течение 15 суток (на протяжении всего развития воспалительного процесса). В качестве критерия оценки использовали выраженность гиперемии и отека правой и левой конечности, которые измерялись онкометрически в динамике каждые 2 дня.

При анализе данных о развитии отека воспаленной конечности выявлено, что препарат эффективно уменьшает выраженность отека при вторичной воспалительной реакции (появляющейся на 10 день): по сравнению с контролем на 50-80%.

Пример 2.

При изучении анальгетического действия активированных форм сверхмалых доз антител к провоспалительным цитокинам у крыс вызывали иммунное воспаление полным адьювантом Фрейнда. Флоген вводили однократно в подушечку лап, под плантарный апоневроз крысам-самцам. Смесь поликлональных кроличьих антител к крысиному ФНО-альфа и крысиному интерлейкину 8 в виде гомеопатических разведений C_{30} , в растворе зондом *per os* ежедневно по 0,5 мл/крысу вводили начиная за сутки до инокуляции адьюванта в течение 15 суток (на протяжении всего развития воспалительного процесса).

Анальгетическое действие препарата на порог болевой чувствительности воспаленных тканей к действию болевых стимулов исследовали на модели "горячей пластины". Животных помещали на горячую пластину и регистрировали латентное время

нахождения на пластине до момента облизывания воспаленной конечности. Показатели регистрировали через 3 часа, 1 и 3 сутки после введения флогогена.

Введение смеси активированных антител к ФНО-альфа и интерлейкину 8 увеличивало время пребывания на горячей пластине на 1 и 3 сутки в 1.7 и 3.0 раза соответственно по сравнению с контролем (дистиллированная вода).

Пример 3.

Больной К., 57 лет, в течение 5 лет страдающий ревматоидным артритом (РА), класс III по функциональной классификации Американской Коллегии Ревматологов, был госпитализирован по поводу обострения заболевания. При поступлении: жалобы на лихорадку, значительное усиление утренней скованности и болей в пораженных суставах, их опухание. Объективно: температура 37.5°C, выраженная гиперемия и деформация лучезапястных, голеностопных, проксимальных межфаланговых суставов, боль при пальпации. В анализе крови: СОЭ 35 мм/ч, ревматоидный фактор ++. В связи с плохой переносимостью нестероидных противовоспалительных средств назначено: моноклональные антитела к рекомбинантному человеческому фактору некроза опухоли альфа в смеси гомеопатических разведений C50, C200 и C1000 – по 1 таблетке 3 раза в день. Через 3 суток после начала лечения больной отметил значительное уменьшение болевого синдрома, температура тела снизилась до нормотермии. К 7 суткам лечения: сохраняется утренняя скованность, отмечавшаяся до госпитализации. Больной выписан на 14 сутки с клинико-лабораторной ремиссией. Рекомендован профилактический прием препарата по 1 таблетке через день. Через 2 месяца после выписки больному изменен класс III на класс II по функциональной классификации РА.

Пример 4.

Больная У., 67 лет, в течение 10 лет страдает правосторонним коксартрозом. Обратилась к врачу по поводу усиления ночных болей, болей при движении и уменьшения подвижности в суставе. Назначено: кроличьи антитела к рекомбинантному человеческому фактору некроза опухоли (ФНО) альфа в смеси гомеопатических разведений C12, C30 и C200 – в водном растворе – по 5 мл 3 раза в день. Через 3 дня после начала лечения больная отметила исчезновение ночных болей и болей при движении. На 7 сутки приема препарата подвижность в правом тазобедренном суставе вернулась к исходному уровню (до обострения). В результате курсового приема антител к ФНО-альфа в течение 2 месяцев при рентгенографическом исследовании выявлен регресс рентгенологических признаков коксартроза. Это сопровождалось увеличением амплитуды

пассивных и активных движений в суставе. В течение всего периода лечения больная отмечала отсутствие болей в суставе. .

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ коррекции патологических иммунных реакций путем введения антител к цитокинам, характеризующийся тем, что используют активированную форму сверхмалых доз моноклональных, поликлональных или естественных антител к цитокинам, обуславливающим течение воспаления, в том числе аутоиммунного, приготовленную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.
2. Способ лечения по п.1, характеризующийся тем, что используют смесь активированных форм антител к различным цитокинам, обуславливающим течение воспалительного процесса.
3. Лекарственное средство для коррекции патологических иммунных реакций на основе антител к фактору некроза опухоли альфа (ФНО-а), характеризующееся тем, что содержит активированную форму антител к ФНО-а, полученную путем многократного последовательного разведения и внешнего воздействия, преимущественно по гомеопатической технологии.
4. Лекарственное средство по п.3, характеризующееся тем, что для получения антител используют человеческий или гетерологичный фактор некроза опухоли альфа, в том числе рекомбинантный.
5. Лекарственное средство по п.3 или 4, характеризующееся тем, что содержит смесь различных, преимущественно сотенных, гомеопатических разведений.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 02/00367

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A 61 K 39/395, A 61 P 37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC -7:

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) -7:

A 61 K 39/395, A 61 P 37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/97842 A1 (EPSHTEIN O.I.) 27.12.2001, the abstract, page 72 of	1-2
Y	the description	3-5
Y	RU 96118134 (KNOL AG), 27.12.1998, the abstract, the claims;	3-5
Y	DE 19746868 A (KNOLL AG), 29.04.1999, the abstract	3-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 2002 (15.12.2002)

Date of mailing of the international search report

19 Decembre 2002 (19.12.2002)

Name and mailing address of the ISA/ RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка №
PCT/RU 02/00367

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ: А 61 К 39/395, А 61 Р 37/00

Согласно международной патентной классификации (МПК-7)

В. ОБЛАСТИ ПОИСКА:

Проверенный минимум документации (система классификации и индексы) МПК-7:

А 61 К 39/395, А 61 Р 37/00

Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, поисковые термины):

АБД "Российская медицина", 1988-2000

С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	WO 01/97842 A1 (ЭПШТЕЙН О.И.), 27.12.2001, реферат, с.72 описания;	1-2
Y		3-5
Y	RU 96118134 A (КНОЛЬ АГ), 27.12.1998, реферат, формула;	3-5
Y	DE 19746868 A (KNOLL AG), 29.04.1999, реферат	3-5

☐ последующие документы указаны в продолжении графы С.

☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении

* Особые категории ссылочных документов:

А документ, определяющий общий уровень техники

Е более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее

О документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

Р документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета и т.д.

Т более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

Х документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну и изобретательский уровень

Y документ, порочащий изобретательский уровень в сочетании с одним или несколькими документами той же категории

& документ, являющийся патентом-аналогом

Дата действительного завершения международного поиска: 15 декабря 2002 (15.12.2002)

Дата отправки настоящего отчета о международном поиске: 19 декабря 2002 (19.12.2002)

Наименование и адрес Международного поискового органа
Федеральный институт промышленной собственности

Уполномоченное лицо:

Н. Литвиненко

РФ, 123995, Москва, Г-59, ГСП-5, Бережковская наб., 30,1 Факс: 243-3337, телестайп: 114818 ПОДАЧА

Телефон № 240-25-91

Форма PCT/ISA/210 (второй лист)(июль 1998)